

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年3月9日 (2017.3.9)

【公表番号】特表2016-508504(P2016-508504A)

【公表日】平成28年3月22日 (2016.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2016-017

【出願番号】特願2015-556210(P2015-556210)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 0 7 K 16/26 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 31/704

G 0 1 N 33/68

C 0 7 K 16/26 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月2日 (2017.2.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗アクチビン-A化合物を含む、対象における卵巣癌を治療するための薬学的組成物であって、化学療法化合物と組み合わせて使用される、前記薬学的組成物。

**【請求項 2】**

前記抗アクチビン-A化合物が、ActRIIB-Fc融合タンパク質または抗アクチビン抗体もしくはその抗原結合性断片である、請求項1に記載の薬学的組成物。

**【請求項 3】**

前記抗アクチビン-A化合物が、SEQ ID NO: 10に示された配列を含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

**【請求項 4】**

前記抗アクチビン-A化合物が、安定化されたアクチビンIIB受容体ポリペプチド (svActRIIB) を含み、該ポリペプチドが、

(a) SEQ ID NO: 4、6、12、および14からなる群に示された配列からなるポリペプチド；

(b) (a) に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、SEQ ID NO: 2の位置28に対応する位置にWまたはYを有しかつSEQ ID NO: 2の位置44に対応する位置にTを有するポリペプチドであって、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド；ならびに

(c) (a) に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、SEQ ID NO: 2の位置28に対応する位置にWまたはYを有しかつSEQ ID NO: 2の位置44に対応する位置にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチドからなる群より選択される、請求項1に記載の薬学的組成物。

**【請求項 5】**

前記svActRIIBポリペプチドが、少なくとも1つの異種ポリペプチドと機能的に連結しているか、または、少なくとも1つのFcポリペプチドもしくはドメインと機能的に連結している、請求項4に記載の薬学的組成物。

**【請求項 6】**

前記抗アクチビン-A化合物が、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む抗アクチビン抗体またはその抗原結合性断片を含み、該軽鎖可変領域がSEQ ID NO: 275(SYEVTTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLYIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSSTAVFGGGTKLTVL)に示された配列を含み且つ該重鎖可変領域がSEQ ID NO: 278 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMVTVSS)に示された配列を含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

**【請求項 7】**

前記化学療法化合物がカベシタピンまたはドキソルビシン脂質複合体である、請求項1-6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 8】**

対照と比較してもしくは前記対象におけるバイオマーカーCA-125および/もしくはアクチビン-Aの以前のレベルと比較して該対象におけるバイオマーカーCA-125および/もしくはアクチビン-Aのレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階、または対照と比較して該対象におけるアクチビン-A、VEGF、および/もしくはAng-1因子のレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階と組み合わせて使用される、請求項1-7のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 9】**

前記卵巣癌が漿液性卵巣癌、明細胞卵巣癌、顆粒膜細胞卵巣癌、ライディッヒ細胞腫、または性索間質性腫瘍である、請求項1-8のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 10】**

前記薬学的組成物および/または前記化学療法化合物が、対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される、請求項1-9のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 11】**

前記抗アクチビン-A化合物が対象に対して少なくとも0.5mg/kgの投与量で少なくとも週1回投与されるように前記薬学的組成物が投与される、請求項1-10のいずれか一項に記

載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

対象において漿液性卵巣癌を治療するための、抗アクチビン-A化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 1 3】

前記対象が、変異導入したアクチビン遺伝子もしくは変異導入したアクチビン対抗制御遺伝子を有する；または、前記対象が、変異導入したアクチビン遺伝子もしくは変異導入したアクチビン対抗制御遺伝子を有しかつ該変異がAsn386Ser変異、Arg60Leu変異、もしくはGly280Glu変異である、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 4】

前記抗アクチビン-A化合物が、ActRIIB-Fc融合タンパク質または抗アクチビン抗体もしくはその抗原結合性断片である、請求項12または13に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

前記抗アクチビン-A化合物が、SEQ ID NO：10に示された配列を含む、請求項12または13に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

前記抗アクチビン-A化合物が、軽鎖可変領域および重鎖可変領域を含む抗アクチビン抗体またはその抗原結合性断片を含み、該軽鎖可変領域がSEQ ID NO：275(SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYACWYQQKPGQSPVLYIQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVL)に示された配列を含み且つ該重鎖可変領域がSEQ ID NO：278 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGGQTMVTVSS)に示された配列を含む、請求項12または13に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記抗アクチビン-A化合物が、安定化されたアクチビンIIB受容体ポリペプチド(svActRIIB)を含み、該ポリペプチドが、

(a) SEQ ID NO：4、6、12、および14からなる群に示された配列からなるポリペプチド；

(b) (a) に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、SEQ ID NO：2の位置28に対応する位置にWまたはYを有しかつSEQ ID NO：2の位置44に対応する位置にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド；ならびに

(c) (a) に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、SEQ ID NO：2の位置28に対応する位置にWまたはYを有しかつSEQ ID NO：2の位置44に対応する位置にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチドからなる群より選択される、請求項12または13に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される、請求項12 - 17のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

前記抗アクチビン-A化合物が対象に対して少なくとも0.5mg/kgの投与量で少なくとも週1回投与されるように前記薬学的組成物が投与される、請求項12 - 18のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

対照と比較して、もしくは前記対象におけるバイオマーカーCA-125および/もしくはアクチビン-Aの以前のレベルと比較して、該対象におけるバイオマーカーCA-125および/もしくはアクチビン-Aのレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階、または対照と比較して、該対象におけるアクチビン-A、VEGF、および/もしくはAng-1因子のレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階

と組み合わせて使用される、請求項12 - 19のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

別の態様において、抗アクチビン-A化合物は、対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される。1つのさらなる態様において、抗アクチビン-A化合物は、対象に対して少なくとも0.5mg/kgの投与量の投与量で週1回投与される。別の態様においては、カペシタピンが対象に対して皮下、静脈内、腹腔内に投与される。1つのさらなる態様において、カペシタピンは対象に対して経口投与される。1つのさらなる態様において、カペシタピンは、対象に対して1250mg/m<sup>2</sup>の投与量で1日2回、2週間にわたって投与される。いくつかの態様においては、カペシタピンが2週間投与された後に1回の1週間の休止期間がある。別の態様においては、ドキソルビシン脂質複合体が、対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される。別の態様において、ドキソルビシン脂質複合体は、対象に対して40mg/m<sup>2</sup> IVの投与量で4週間毎に1回投与される。

[本発明1001]

少なくとも2つの化合物である第1の化合物および第2の化合物の治療的有効量を投与する段階であって、該第1の化合物が抗アクチビン-A化合物であり、かつ該第2の化合物が化学療法化合物である、段階を含む、対象における卵巣癌を治療する方法。

[本発明1002]

前記少なくとも2つの化合物のうち1つまたは複数が、薬学的に許容される担体とともに製剤化される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記第1の化合物が投与された後に前記第2の化合物が投与される、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記第2の化合物が投与された後に前記第1の化合物が投与される、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記第1の化合物および前記第2の化合物が同時に投与される、本発明1001の方法。

[本発明1006]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(a) i. 合計2アミノ酸以下の付加、置換、および/もしくは欠失によって、本明細書に開示された軽鎖CDR3配列からなる群より選択されるCDR3配列と異なる、軽鎖CDR3配列；  
ii. X<sub>73</sub>QX<sub>74</sub>X<sub>75</sub>X<sub>76</sub>X<sub>77</sub>X<sub>78</sub>X<sub>79</sub>X<sub>80</sub> (SEQ ID NO: 132);

iii. LQHNX<sub>81</sub>YX<sub>82</sub>X<sub>83</sub>T (SEQ ID NO: 131); ならびに

iv. QAWDX<sub>84</sub>STX<sub>85</sub>X<sub>86</sub> (SEQ ID NO: 248)

からなる群より選択される配列を含む、軽鎖CDR3であって、

X<sub>73</sub>がメチオニン残基、グルタミン残基、もしくはアルギニン残基であり、X<sub>74</sub>がアラニン残基、チロシン残基、グルタミン残基、もしくはセリン残基であり、X<sub>75</sub>がロイシン残基、チロシン残基、もしくはアスパラギン残基であり、X<sub>76</sub>がグルタミン残基、セリン残基、もしくはトレオニン残基であり、X<sub>77</sub>がトレオニン残基、チロシン残基、もしくはイソロイシン残基であり、X<sub>78</sub>がプロリン残基もしくはセリン残基であり、X<sub>79</sub>がシステイン残基、トリプトファン残基、ロイシン残基、もしくはプロリン残基であり、X<sub>80</sub>がセリン残基もしくはトレオニン残基であり、X<sub>81</sub>がトレオニン残基もしくはセリン残基であり、X<sub>82</sub>がプロリン残基もしくはトレオニン残基であり、X<sub>83</sub>がフェニルアラニン残基もしくはトリプトファン残基であり、X<sub>84</sub>がアルギニン残基もしくはセリン残基であり、X<sub>85</sub>がバリン残基もしくはアラニン残基であり、かつX<sub>86</sub>がバリン残基もしくは残基なしであり、か

つ、該抗アクチビン-A化合物がヒトアクチビン-Aと特異的に結合する、軽鎖CDR3、または  
 (b) i. 合計3アミノ酸以下の付加、置換、および/もしくは欠失によって、本明細書  
 に開示された重鎖CDR3配列からなる群より選択されるCDR3配列と異なる、重鎖CDR3配列；  
 ii.  $X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ FDY (SEQ ID NO: 187);

iii.  $X_{95}X_{96}X_{97}YX_{98}DX_{99}X_{100}GWX_{101}X_{102}X_{103}$  (SEQ ID NO: 188); ならびに

iv.  $X_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}YX_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}$  (SEQ ID  
 NO: 249)

からなる群より選択される配列を含む、重鎖CDR3であって、

$X_{87}$ が、バリン残基もしくは残基なしであり、 $X_{88}$ が、グルタミン残基もしくは残基なし  
 であり、 $X_{89}$ がアスパラギン酸残基、トリプトファン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{90}$   
 がセリン残基、ロイシン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{91}$ がイソロイシン残基、グル  
 タミン酸残基、もしくはグルタミン残基であり、 $X_{92}$ がアラニン残基、ロイシン残基、も  
 しくはグリシン残基であり、 $X_{93}$ がアラニン残基もしくはロイシン残基であり、 $X_{94}$ がプロ  
 リン残基、チロシン残基、もしくはグリシン残基であり、 $X_{95}$ がアスパラギン酸残基もし  
 くは残基なしであり、 $X_{96}$ がグルタミン残基もしくは残基なしであり、 $X_{97}$ がアスパラギン  
 酸残基もしくはアラニン残基であり、 $X_{98}$ がチロシン残基もしくはグリシン残基であり、 $X_{99}$   
 がセリン残基もしくはチロシン残基であり、 $X_{100}$ がセリン残基もしくはアルギニン残基  
 であり、 $X_{101}$ がフェニルアラニン残基もしくは残基なしであり、 $X_{102}$ がグリシン残基もし  
 くはアスパラギン酸残基であり、 $X_{103}$ がヒスチジン残基もしくはプロリン残基であり、 $X_{104}$   
 がグリシン残基もしくは残基なしであり、 $X_{105}$ がセリン残基、グルタミン酸残基、もし  
 くは残基なしであり、 $X_{106}$ がアルギニン残基、セリン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{107}$   
 がアスパラギン酸残基、アスパラギン残基、セリン残基、もしくはグルタミン残基であ  
 り、 $X_{108}$ がセリン残基、アルギニン残基、もしくはトリプトファン残基であり、 $X_{109}$ がグ  
 リシン残基、アスパラギン酸残基、アスパラギン残基、チロシン残基、もしくはロイシン  
 残基であり、 $X_{110}$ がセリン残基、グリシン残基、アスパラギン酸残基、もしくは残基なし  
 であり、 $X_{111}$ がセリン残基、バリン残基、アスパラギン残基、もしくはチロシン残基であ  
 り、 $X_{112}$ がセリン残基、アスパラギン残基、チロシン残基、もしくはヒスチジン残基であ  
 り、 $X_{113}$ がトリプトファン残基、チロシン残基、もしくはグルタミン残基であり、 $X_{114}$ が  
 ヒスチジン残基、アスパラギン酸残基、チロシン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{115}$ が  
 フェニルアラニン残基、アラニン残基、もしくはグリシン残基であり、 $X_{116}$ がアスパラギ  
 ン酸残基、フェニルアラニン残基、ロイシン残基、もしくはメチオニン残基であり、 $X_{117}$   
 がチロシン残基もしくはアスパラギン酸残基であり、 $X_{118}$ がイソロイシン残基、バリン残  
 基、もしくは残基なしであり、かつ、該抗アクチビン-A化合物がヒトアクチビン-Aと特異  
 的に結合する、重鎖CDR3、または

(c) (a) の軽鎖CDR3配列および (b) の重鎖CDR3配列

を含み、かつ、前記抗アクチビン-A化合物がヒトアクチビン-Aと特異的に結合する、本発  
 明1001の方法。

[本発明1007]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(d) i. 本明細書に開示された軽鎖CDR1配列；ii. 本明細書に開示された軽鎖CDR2配列  
 ；およびiii. 本明細書に開示された軽鎖CDR3配列を含む、軽鎖可変ドメイン、または

(e) i. 本明細書に開示された重鎖CDR1配列；ii. 本明細書に開示された重鎖CDR2配列  
 ；およびiii. 本明細書に開示された重鎖CDR3配列を含む、重鎖可変ドメイン、または

(f) (d) の軽鎖可変ドメインおよび (e) の重鎖可変ドメイン

をさらに含む、本発明1006の方法。

[本発明1008]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(a) i. 本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1～L14の軽鎖可変ドメイン配

列に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸の配列；ii．本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1～L14の軽鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列に対して少なくとも80%同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列；およびiii．本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1～L14の軽鎖可変ドメイン配列からなるポリヌクレオチドの相補体と中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列からなる群より選択される、軽鎖可変ドメイン配列、または

(b) i．本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1～H14の重鎖可変ドメイン配列に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸の配列；ii．本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1～H14の重鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列に対して少なくとも80%同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列；およびiii．本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1～H14の重鎖可変ドメイン配列からなるポリヌクレオチドの相補体と中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列からなる群より選択される、重鎖可変ドメイン配列、または

(c) (a)の軽鎖可変ドメインおよび(b)の重鎖可変ドメインを含み、

前記抗原結合タンパク質がヒトアクチビン-Aと結合する、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(d) 本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1～L14からなる群より選択される軽鎖可変ドメイン配列；または

(e) 本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1～H14からなる群より選択される重鎖可変ドメイン配列；または

(f) (d)の軽鎖可変ドメインおよび(e)の重鎖可変ドメインをさらに含む、本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記抗アクチビン-A化合物が、安定化されたアクチビンIIB受容体ポリペプチド(svActRIIB)を含み、該ポリペプチドが、

(a) SEQ ID NO: 2に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；

(b) SEQ ID NO: 2のアミノ酸19～134に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；

(c) SEQ ID NO: 2のアミノ酸23～134に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；

(d) SEQ ID NO: 2のアミノ酸25～134に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；ならびに

(e) (a)～(d)のいずれか1つに対して少なくとも80%の配列同一性を有するポリペプチドであって、その配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTであり、該ポリペプチドが、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド

からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記抗アクチビン-A化合物が、安定化されたアクチビンIIB受容体ポリペプチド (svActRIIB) を含み、該ポリペプチドが、

(a) SEQ ID NO : 4、6、12、および14からなる群に示された配列からなるポリペプチド ;

(b) (a) に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド ; ならびに

(c) (a) に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド

からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1012]

前記ポリペプチドが、少なくとも1つの異種ポリペプチドと機能的に連結している、本発明1011の方法。

[本発明1013]

前記ポリペプチドが位置64にアラニン残基を含む、本発明1011の方法。

[本発明1014]

前記異種ポリペプチドがIgG Fcドメインを含む、本発明1012の方法。

[本発明1015]

前記異種ポリペプチドがリンカー配列によって前記抗アクチビン-A化合物と機能的に連結している、本発明1012の方法。

[本発明1016]

前記リンカーが、SEQ ID NO : 25、SEQ ID NO : 27、SEQ ID NO : 38、SEQ ID NO : 40、SEQ ID NO : 42、SEQ ID NO : 44、SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46、SEQ ID NO : 48、SEQ ID NO : 49、およびSEQ ID NO : 50からなる群より選択される、本発明1015の方法。

[本発明1017]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(a) SEQ ID NO : 8、10、16、および18からなる群に示された配列からなるポリペプチド ;

(b) (a) に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド ; ならびに

(c) (a) に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド

からなる群より選択されるポリペプチドを含む、本発明1014の方法。

[本発明1018]

前記化学療法化合物がカペシタビンである、本発明1001の方法。

[本発明1019]

前記化学療法化合物がドキソルビシン脂質複合体である、本発明1001の方法。

[本発明1020]

前記卵巣癌が漿液性卵巣癌である、本発明1001の方法。

[本発明1021]

対照と比較してまたは前記対象におけるバイオマーカーCA-125および / もしくはアクチビン-Aの以前のレベルと比較して該対象におけるバイオマーカーCA-125および / またはアクチビン-Aのレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1020の方法。

[本発明1022]

バイオマーカーCA-125および / またはアクチビン-Aの前記対象の発現レベルを評価する

段階；

バイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの該対象の発現レベルを、陰性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルと比較する段階；ならびに

該対象におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-A因子の発現レベルが、該陰性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルを上回ることを判定する段階

を含む方法によって該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1020の方法。

[本発明1023]

バイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの前記対象の発現レベルを評価する段階；

バイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの該対象の発現レベルを、陽性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルと比較する段階；ならびに

該対象におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-A因子の発現レベルが、該陽性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルに合致するかまたはそれを上回ることを判定する段階

を含む方法によって該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1020の方法。

[本発明1024]

前記卵巣癌が明細胞卵巣癌、顆粒膜細胞卵巣癌、ライディッヒ細胞腫、または性索間質性精巣腫瘍である、本発明1001の方法。

[本発明1025]

前記卵巣癌が明細胞卵巣癌である、本発明1001の方法。

[本発明1026]

対照と比較して前記対象におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子のレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1024の方法。

[本発明1027]

アクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の前記対象の発現レベルを評価する段階；

アクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の該対象の発現レベルを、陰性対照試料におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の発現レベルと比較する段階；ならびに

該対象におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の発現レベルが、該陰性対照試料におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の発現レベルを上回ることを判定する段階

を含む方法によって該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1024の方法。

[本発明1028]

アクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の前記対象の発現レベルを評価する段階；

アクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の該対象の発現レベルを、陽性対照試料におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の発現レベルと比較する段階；ならびに

該対象におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の発現レベルが、該陽性対照試料におけるアクチビン-A、VEGF、および／またはAng-1因子の発現レベルと合致するかまたはそれを上回ることを判定する段階

を含む方法によって該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1024の方法。

[本発明1029]

前記抗アクチビン-A化合物が対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される、本発明1001の方法。



[本発明1030]

前記抗アクチビン-A化合物が対象に対して少なくとも0.5mg / kgの投与量で週1回投与される、本発明1001の方法。

[本発明1031]

前記抗アクチビン-A化合物が対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される、本発明1001の方法。

[本発明1032]

前記抗アクチビン-A化合物が対象に対して0.5mg / kgまたは0.5mg / kg超の投与量で週1回投与される、本発明1001の方法。

[本発明1033]

前記カペシタビンが対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される、本発明1018の方法。

[本発明1034]

前記カペシタビンが対象に対して経口投与される、本発明1018の方法。

[本発明1035]

前記カペシタビンが対象に対して1250mg / m<sup>2</sup>の投与量で1日2回、2週間投与される、本発明1018の方法。

[本発明1036]

前記カペシタビンが2週間投与された後に1回の1週間の休止期間がある、本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記ドキソルビシン脂質複合体が対象に対して皮下、静脈内、または腹腔内に投与される、本発明1019の方法。

[本発明1038]

前記ドキソルビシン脂質複合体が対象に対して40mg / m<sup>2</sup> IVの投与量で4週間毎に1回投与される、本発明1019の方法。

[本発明1039]

それを必要とする対象において漿液性卵巣癌を治療するための方法であって、抗アクチビン-A化合物の治療的有効量を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1040]

前記抗アクチビン-A化合物が、安定化されたアクチビンIIIB受容体ポリペプチド (svActRIIB) を含み、該ポリペプチドが、

(a) SEQ ID NO : 6、4、12、および14からなる群に示された配列からなるポリペプチド ;

(b) (a) に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド ; ならびに

(c) (a) に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド

からなる群より選択される、本発明1039の方法。

[本発明1041]

前記化合物が、薬学的に許容される担体とともに製剤化される、本発明1039の方法。

[本発明1042]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(a) i . 合計2アミノ酸以下の付加、置換、および / もしくは欠失によって、本明細書に開示された軽鎖CDR3配列からなる群より選択されるCDR3配列と異なる、軽鎖CDR3配列 ; ならびに

ii.  $X_{73}QX_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$  (SEQ ID NO: 132);

iii.  $LQHNX_{81}YX_{82}X_{83}T$  (SEQ ID NO: 131); ならびに

iv.  $QAWDX_{84}STX_{85}X_{86}$  (SEQ ID NO: 248)

からなる群より選択される配列を含む、軽鎖CDR3であって、

$X_{73}$ がメチオニン残基、グルタミン残基、もしくはアルギニン残基であり、 $X_{74}$ がアラニン残基、チロシン残基、グルタミン残基、もしくはセリン残基であり、 $X_{75}$ がロイシン残基、チロシン残基、もしくはアスパラギン残基であり、 $X_{76}$ がグルタミン残基、セリン残基、もしくはトレオニン残基であり、 $X_{77}$ がトレオニン残基、チロシン残基、もしくはイソロイシン残基であり、 $X_{78}$ がプロリン残基もしくはセリン残基であり、 $X_{79}$ がシステイン残基、トリプトファン残基、ロイシン残基、もしくはプロリン残基であり、 $X_{80}$ がセリン残基もしくはトレオニン残基であり、 $X_{81}$ がトレオニン残基もしくはセリン残基であり、 $X_{82}$ がプロリン残基もしくはトレオニン残基であり、 $X_{83}$ がフェニルアラニン残基もしくはトリプトファン残基であり、 $X_{84}$ がアルギニン残基もしくはセリン残基であり、 $X_{85}$ が、バリン残基もしくはアラニン残基であり、かつ $X_{86}$ がバリン残基もしくは残基なしであり、かつ、該抗アクチビン-A化合物がヒトアクチビン-Aと特異的に結合する、軽鎖CDR3、または

(b) i. 合計3アミノ酸以下の付加、置換、および/もしくは欠失によって、本明細書に開示された重鎖CDR3配列からなる群より選択されるCDR3配列と異なる、重鎖CDR3配列;

ii.  $X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}FDY$  (SEQ ID NO: 187);

iii.  $X_{95}X_{96}X_{97}YX_{98}DX_{99}X_{100}GWX_{101}X_{102}X_{103}$  (SEQ ID NO: 188); ならびに

iv.  $X_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}YX_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}$  (SEQ ID NO: 249)

からなる群より選択される配列を含む、重鎖CDR3であって、

$X_{87}$ がバリン残基もしくは残基なしであり、 $X_{88}$ が、グルタミン残基もしくは残基なしであり、 $X_{89}$ がアスパラギン酸残基、トリプトファン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{90}$ がセリン残基、ロイシン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{91}$ がイソロイシン残基、グルタミン酸残基、もしくはグルタミン残基であり、 $X_{92}$ がアラニン残基、ロイシン残基、もしくはグリシン残基であり、 $X_{93}$ がアラニン残基もしくはロイシン残基であり、 $X_{94}$ がプロリン残基、チロシン残基、もしくはグリシン残基であり、 $X_{95}$ がアスパラギン酸残基もしくは残基なしであり、 $X_{96}$ がグルタミン残基もしくは残基なしであり、 $X_{97}$ がアスパラギン酸残基もしくはアラニン残基であり、 $X_{98}$ がチロシン残基もしくはグリシン残基であり、 $X_{99}$ がセリン残基もしくはチロシン残基であり、 $X_{100}$ がセリン残基もしくはアルギニン残基であり、 $X_{101}$ がフェニルアラニン残基もしくは残基なしであり、 $X_{102}$ がグリシン残基もしくはアスパラギン酸残基であり、 $X_{103}$ がヒスチジン残基もしくはプロリン残基であり、 $X_{104}$ がグリシン残基もしくは残基なしであり、 $X_{105}$ がセリン残基、グルタミン酸残基、もしくは残基なしであり、 $X_{106}$ がアルギニン残基、セリン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{107}$ がアスパラギン酸残基、アスパラギン残基、セリン残基、もしくはグルタミン残基であり、 $X_{108}$ がセリン残基、アルギニン残基、もしくはトリプトファン残基であり、 $X_{109}$ がグリシン残基、アスパラギン酸残基、アスパラギン残基、チロシン残基、もしくはロイシン残基であり、 $X_{110}$ がセリン残基、グリシン残基、アスパラギン酸残基、もしくは残基なしであり、 $X_{111}$ がセリン残基、バリン残基、アスパラギン残基、もしくはチロシン残基であり、 $X_{112}$ がセリン残基、アスパラギン残基、チロシン残基、もしくはヒスチジン残基であり、 $X_{113}$ がトリプトファン残基、チロシン残基、もしくはグルタミン残基であり、 $X_{114}$ がヒスチジン残基、アスパラギン酸残基、チロシン残基、もしくは残基なしであり、 $X_{115}$ がフェニルアラニン残基、アラニン残基、もしくはグリシン残基であり、 $X_{116}$ がアスパラギン酸残基、フェニルアラニン残基、ロイシン残基、もしくはメチオニン残基であり、 $X_{117}$ が

チロシン残基もしくはアスパラギン酸残基であり、 $X_{118}$ がイソロイシン残基、バリン残基、もしくは残基なしであり、かつ、該抗アクチビン-A化合物がヒトアクチビン-Aと特異的に結合する、重鎖CDR3、または

(c) (a) の軽鎖CDR3配列および (b) の重鎖CDR3配列

を含み、かつ、該抗アクチビン-A化合物がヒトアクチビン-Aと特異的に結合する、本発明1039の方法。

[本発明1043]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(d) i . 本明細書に開示された軽鎖CDR1配列 ; ii . 本明細書に開示された軽鎖CDR2配列 ; および iii . 本明細書に開示された軽鎖CDR3配列を含む、軽鎖可変ドメイン、または

(e) i . 本明細書に開示された重鎖CDR1配列 ; ii . 本明細書に開示された重鎖CDR2配列 ; および iii . 本明細書に開示された重鎖CDR3配列を含む、重鎖可変ドメイン、または

(f) (d) の軽鎖可変ドメインおよび (e) の重鎖可変ドメイン

をさらに含む、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(a) i . 本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1~L14の軽鎖可変ドメイン配列に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸の配列 ; ii . 本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1~L14の軽鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列に対して少なくとも80%同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列 ; および iii . 本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列のL1~L14の軽鎖可変ドメイン配列からなるポリヌクレオチドの相補体と中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列からなる群より選択される、軽鎖可変ドメイン配列、または

(b) i . 本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1~H14の重鎖可変ドメイン配列に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸の配列 ; ii . 本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1~H14の重鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列に対して少なくとも80%同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列 ; および iii . 本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列のH1~H14の重鎖可変ドメイン配列からなるポリヌクレオチドの相補体と中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸の配列からなる群より選択される、重鎖可変ドメイン配列、または

(c) (a) の軽鎖可変ドメインおよび (b) の重鎖可変ドメイン

を含み、

前記抗原結合タンパク質がヒトアクチビン-Aと結合する、本発明1039の方法。

[本発明1045]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(d) 本明細書に開示された軽鎖可変ドメイン配列から選択される軽鎖可変ドメイン配列 ; または

(e) 本明細書に開示された重鎖可変ドメイン配列から選択される重鎖可変ドメイン配列 ; または

(f) (d) の軽鎖可変ドメインおよび (e) の重鎖可変ドメイン

をさらに含む、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記抗アクチビン-A化合物が、安定化されたアクチビンIIB受容体ポリペプチド (svActRIIB) を含み、該ポリペプチドが、

(a) SEQ ID NO : 2 に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド ;

(b) SEQ ID NO : 2 のアミノ酸19~134に示された配列の変異体を含むポリペプチドであ

って、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；

(c) SEQ ID NO : 2のアミノ酸23～134に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；

(d) SEQ ID NO : 2のアミノ酸25～134に示された配列の変異体を含むポリペプチドであって、該変異体配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTである、ポリペプチド；ならびに

(e) (a)～(d)のいずれか1つに対して少なくとも80%の配列同一性を有するポリペプチドであって、その配列が位置28でのアミノ酸置換および位置44でのアミノ酸置換を含み、該位置28での置換が、WおよびYからなる群より選択され、かつ該位置44での置換がTであり、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド

からなる群より選択される、本発明1039の方法。

[本発明1047]

前記ポリペプチドが、少なくとも1つの異種ポリペプチドと機能的に連結している、本発明1040の方法。

[本発明1048]

前記ポリペプチドが位置64にアラニン残基を含む、本発明1040の方法。

[本発明1049]

前記異種ポリペプチドがIgG Fcドメインを含む、本発明1047の方法。

[本発明1050]

前記異種ポリペプチドがリンカー配列によって前記抗アクチビン-A化合物と機能的に連結している、本発明1047の方法。

[本発明1051]

前記リンカーが、SEQ ID NO : 25、SEQ ID NO : 27、SEQ ID NO : 38、SEQ ID NO : 40、SEQ ID NO : 42、SEQ ID NO : 44、SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46、SEQ ID NO : 48、SEQ ID NO : 49、およびSEQ ID NO : 50からなる群より選択される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

前記抗アクチビン-A化合物が、

(d) SEQ ID NO : 8、10、16、および18からなる群に示された配列からなるポリペプチド；

(e) (d)に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド；ならびに

(f) (d)に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、位置28にWまたはYを有しかつ位置44にTを有し、ミオスタチン、アクチビン-A、またはGDF-11を結合させることができる、ポリペプチド

からなる群より選択されるポリペプチドを含む、本発明1049の方法。

[本発明1053]

対照と比較して前記対象におけるバイオマーカーCA-125および/またはアクチビン-Aのレベルの増加を検出することによって、該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1039の方法。

[本発明1054]

バイオマーカーCA-125および/またはアクチビン-Aの前記対象の発現レベルを評価する段階；

バイオマーカーCA-125および/またはアクチビン-Aの該対象の発現レベルを、陰性対照

試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルと比較する段階；ならびに

該対象におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-A因子の発現レベルが、該陰性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルを上回ることを判定する段階

を含む方法によって該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1039の方法。

[本発明1055]

バイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの前記対象の発現レベルを評価する段階；

バイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの該対象の発現レベルを、陽性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルと比較する段階；ならびに

該対象におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-A因子の発現レベルが、該陽性対照試料におけるバイオマーカーCA-125および／またはアクチビン-Aの発現レベルに合致するかまたはそれを上回ることを判定する段階

を含む方法によって該対象を同定する段階をさらに含む、本発明1039の方法。

[本発明1056]

前記対象が、変異導入したアクチビン遺伝子または変異導入したアクチビン対抗制御遺伝子を有する、本発明1039の方法。

[本発明1057]

前記対象が、変異導入したアクチビン遺伝子または変異導入したアクチビン対抗制御遺伝子を有する、本発明1040の方法。

[本発明1058]

前記対象が、変異導入したアクチビン遺伝子を有し、かつ該変異がAsn386Ser変異、Arg60Leu変異、またはGly280Glu変異である、本発明1056の方法。

[本発明1059]

前記対象が、変異導入したアクチビン遺伝子を有し、かつ該変異がAsn386Ser変異、Arg60Leu変異、またはGly280Glu変異である、本発明1057の方法。